

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年8月24日 (24.08.2006)

PCT

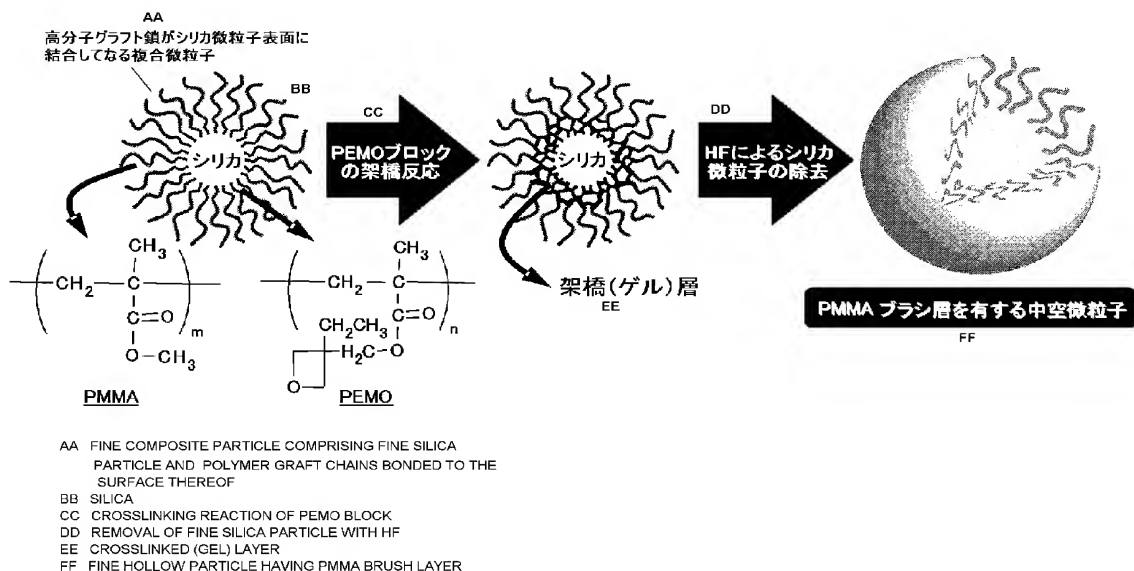
(10) 国際公開番号
WO 2006/087839 A1

- (51) 国際特許分類:
C08J 3/12 (2006.01) C08L 101/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/016047
- (22) 国際出願日: 2005年9月1日 (01.09.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-038474 2005年2月15日 (15.02.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人京都大学 (KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町3番地1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大野 工司 (OHNO, Kohji) [JP/JP]; 〒6110011 京都府宇治市五ヶ庄 国立大
- 学法人京都大学 化学研究所内 Kyoto (JP). 辻井 敬亘 (TSUJII, Yoshinobu) [JP/JP]; 〒6110011 京都府宇治市五ヶ庄 国立大学法人京都大学 化学研究所内 Kyoto (JP). 福田 猛 (FUKUDA, Takeshi) [JP/JP]; 〒6110011 京都府宇治市五ヶ庄 国立大学法人京都大学 化学研究所内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 伊藤 温 (ITO, Atsushi); 〒1040033 東京都中央区新川2-1-1 進藤ビル2階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: FINE HOLLOW PARTICLE WITH HIGH-DENSITY POLYMER BRUSH SHELL, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND APPLICATION OF FINE HOLLOW PARTICLE WITH HIGH-DENSITY POLYMER BRUSH SHELL

(54) 発明の名称: 高密度ポリマーブラシ被覆中空微粒子、その製造方法および高密度ポリマーブラシ被覆中空微粒子の応用



(57) Abstract: A method of hollowing fine composite particles each comprising a fine particle and high-density graft chains bonded to the surface thereof, without impairing such properties of the existing high-density polymer particles that they have a narrow particle diameter distribution and excellent dispersion stability; and fine hollow particles obtained by the method which each comprises a high-density polymer brush layer surrounding a hollow part. In the method, fine composite particles each comprising a fine particle and high-density graft chains bonded to the surface thereof are treated to dissolve away the fine particles only to thereby make the composite particles hollow. The fine hollow particles obtained by the method each comprises a high-density polymer brush layer surrounding a hollow part.

[続葉有]



WO 2006/087839 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

- 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則4.17(v))

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約: 本発明の課題は、高密度グラフト鎖が微粒子表面に結合してなる複合微粒子の、粒径分布が狭く、かつ分散安定性に優れるという先行する高密度ポリマー粒子の特性を損なうことなく中空化する方法、およびその方法により、高密度ポリマーブラシ層および中空部からなる中空微粒子を提供することにある。本発明は、高密度グラフト鎖が微粒子表面に結合してなる複合微粒子から微粒子のみを溶出して中空化する方法、ならびにその方法により中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子を提供する。

明 細 書

高密度ポリマーブラシ被覆中空微粒子、その製造方法および高密度ポリマーブラシ被覆中空微粒子の応用

技術分野

[0001] 本発明は、中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子およびその製造方法に関する。さらには、本発明は、その配列制御方法および応用に関する。

背景技術

[0002] 微粒子ポリマーは、その形状が真球化(単分散化)、異形化、多孔性(中空化)、複合化、表面反応性付与等の特性を発揮し得ることから、サブミクロンサイズのメリットを活かし、化粧品添加剤、診断薬担体粒子、医薬・医学、液晶スペーサー等情報表示材料、プラスチック用添加剤等、幅広い分野に応用されている。

[0003] 従来、中空ポリマー微粒子は、樹脂粒子に発泡剤を含有させておき、後にこの発泡剤を発泡させる方法、ポリマー中に揮発性物質を封入しておき、後にこの揮発性物質をガス化膨張させる方法、ポリマーを熔融させ、これに空気等の気体を注入させる方法等により製造されてきた。

[0004] ところが、これらの方法では、所定の中空粒子を安定的に製造するのが困難であった。一方、特許文献1には、親水性モノマー、架橋性モノマー、その他モノマーからなるモノマー成分に油性物質を共存せしめて分散液を調製し、モノマーを重合させて樹脂粒子を得、次に油性物質を除去して中空粒子を製造する方法が開示されている。しかしながら、単純に各モノマーと油性物質の分散液を調製しただけでは中空構造の制御が非常に困難であり、効率が悪いという問題があった。

[0005] このような問題点を解決するべく、中空微粒子の製造方法に関しさらなる研究が行われ、例えば、交互吸着法、ジビニルモノマーの共重合などを用い、鑄型となる微粒子表面を有機または無機物質により被覆し、次いで、鑄型微粒子を除去することにより中空微粒子を合成する方法も提案された。中空構造の制御性はいくらか向上したものの、生産性の向上、微粒子分散性の向上、微粒子への機能付与など少なくとも

いずれかが不十分であり、検討課題が多く残されるものであった。

[0006] さらに、特許文献2には、架橋性ポリマーによりシェルが形成された中空高分子微粒子およびその製造方法が開示されている。この方法によれば、空隙率の高い中空高分子微粒子が得られるというものである。しかし、シェルが薄く粒子の強度が必要な用途には使用できないという問題があり、さらに粒子強度を制御したり、規則的に整列させる方法について何ら開示されてはいない。

[0007] なお、本発明者らは、無機粒子(SiO_2)表面にグラフト重合により架橋性ポリマーを結合させ、次いで、リビングラジカル重合により、グラフト鎖が粒子表面から垂直方向に伸びてブラシ状形態の高密度ポリマー粒子の製造に成功し出願を行った(特許文献3)。このような高密度グラフト鎖が微粒子表面に結合してなる複合微粒子は、高密度グラフト鎖による立体反発力を駆動力とした微粒子の配列制御が可能であり、コロイド結晶を形成する。

特許文献1:特開平5-125127号公報

特許文献2:特開2004-190038号公報

特許文献3:特願2004-139213号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、高密度グラフト鎖が微粒子表面に結合してなる複合微粒子の、粒径分布が狭く、かつ分散安定性に優れるという先行する高密度ポリマー粒子の特性を損なうことなく中空化する方法、およびその方法により、高密度ポリマーブラシ層および中空部からなる中空微粒子を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは鋭意検討した結果、高密度グラフト鎖が微粒子表面に結合してなる複合微粒子から微粒子のみを溶出して中空化することにより、先行する高密度ポリマー粒子の特性を維持したまま、中空微粒子が得られることを確認できたことにより、上記課題を解決した。

[0010] 従って、本発明は以下を提供する。

(1) 中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子。

(2) 上記ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖の鎖密度は、 $0.4 \sim 1.2$ 本鎖/nm²である、項目(1)に記載の中空微粒子。

(3) 上記ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖は、架橋性官能基を有する少なくとも1種の架橋性モノマーと非架橋性モノマーとのブロック共重合体であり、

該架橋性モノマーのブロックが、該ポリマーブラシ層の最も内側に位置し、かつ任意のポリマー鎖中の架橋性モノマーブロックと、別個のポリマー鎖中の該架橋性モノマーブロックとが、該架橋性官能基間の反応により形成される結合または該架橋性官能基と多官能性化合物との反応により形成される結合、を介して架橋されている、項目(1)または(2)に記載の中空微粒子。

(4) 上記ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖における架橋性モノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、またはエポキシアルキレン基、アミノアルキレン基、オキセタニルアルキレン基およびシンナモイルアルキレン基からなる群から選択される官能基を有するアクリレートもしくはメタクリレートであり、

上記ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖における非架橋性モノマーは、アクリル酸誘導体、メタクリル酸誘導体、スチレン誘導体、酢酸ビニルおよびアクリロニトリルからなる群から選択される、項目(1)～(3)のいずれか1項に記載の中空微粒子。

(5) 上記ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖の各ブロックの分子量分布指数は、 $1 \sim 1.50$ である、項目(1)～(4)のいずれか1項に記載の中空微粒子。

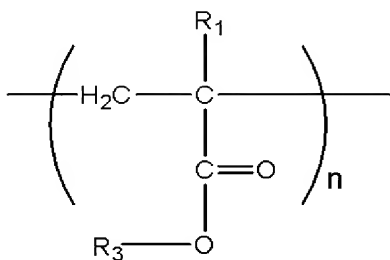
(6) 上記ポリマーブラシ層における架橋性モノマーブロックの重合度は $10 \sim 10000$ であり、上記ポリマーブラシ層における非架橋性モノマーブロックの重合度は $10 \sim 10000$ である、項目(1)～(5)のいずれか1項に記載の中空微粒子。

(7) 上記中空微粒子は、 $60\text{nm} \sim 5\text{ }\mu\text{m}$ の粒径を有する、項目(1)～(6)のいずれか1項に記載の中空微粒子。

(8) 中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子であって、該ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖は、

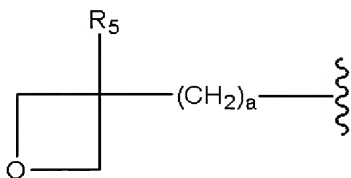
i) 該ポリマーブラシ層の内側に位置し、以下の式:

[0011] [化1]



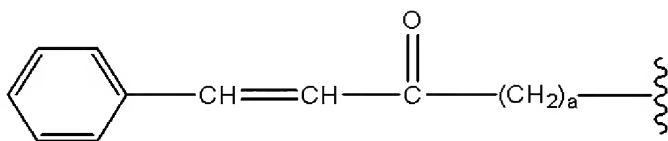
(式中、 R_1 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、 R_3 は、以下の式:

[0012] [化2]



または

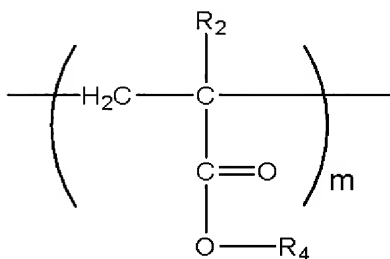
[0013] [化3]



[式中、 R_5 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、 a は1～3の整数である]
で表される架橋性官能基であり、 n は10～10000である)で表される架橋性モノマー
ブロックと、

ii) 該ポリマーブラシ層の外側に位置し、以下の式:

[0014] [化4]



(式中、 R_2 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、 R_4 は水素原子、C1～C
12のアルキル基またはフェニル基であり、 m は10～10000である)で表される非架
橋性モノマーブロックとの、ブロック共重合体であり、

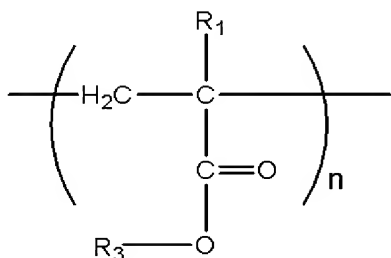
任意のポリマー鎖中の架橋性モノマーブロックと、別個のポリマー鎖中の該架橋性

モノマーブロックとが、該架橋性官能基間の反応により形成される結合を介して架橋されている、中空微粒子。

(9) 中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子であって、該ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖は、

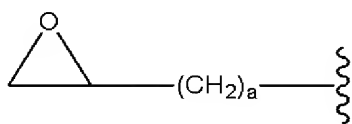
i) 該ポリマーブラシ層の内側に位置し、以下の式：

[0015] [化5]



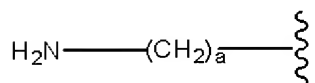
(式中、 R_1 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、 R_3 は、水素原子、または以下の式：

[0016] [化6]



もしくは

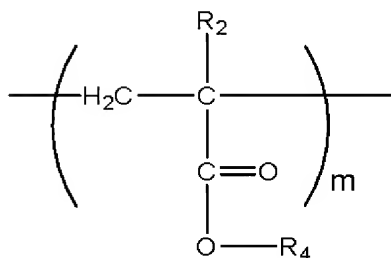
[0017] [化7]



[0018] [式中、 a は1～3の整数である]で表される架橋性官能基であり、 n は10～10000である)で表される架橋性モノマーブロックと、

ii) 該ポリマーブラシ層の外側に位置し、以下の式：

[0019] [化8]

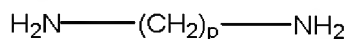


(式中、 R_2 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、 R_4 は水素原子、C1～C12のアルキル基またはフェニル基であり、mは10～10000である)で表される非架橋性モノマーブロックとの、ブロック共重合体であり、

任意のポリマー鎖中の架橋性モノマーブロックと、別個のポリマー鎖中の該架橋性モノマーブロックとが、該架橋性官能基と多官能性化合物との間の反応により形成される結合を介して架橋されており、

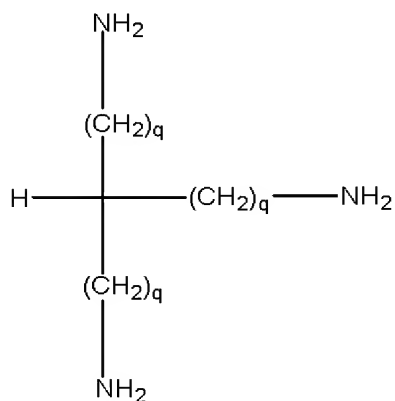
R_3 が水素原子である場合には、該多官能性化合物は、以下：

[0020] [化9]



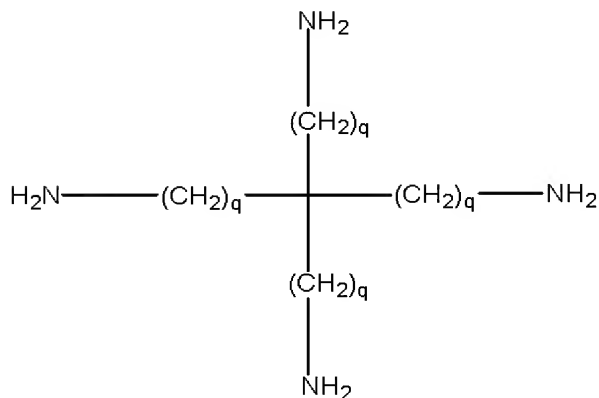
、

[0021] [化10]



、および

[0022] [化11]

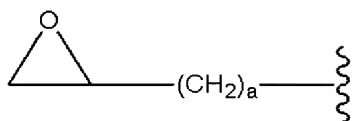


(式中、pは1～6の整数であり、qは1～3の整数である)からなる群から選択される式

で表され;

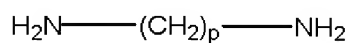
R_3 が、以下の式:

[0023] [化12]



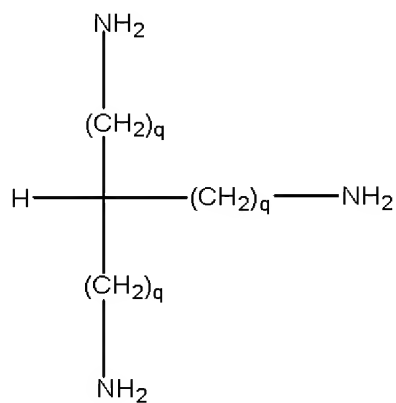
で表される架橋性官能基である場合には、該多官能性化合物は、以下:

[0024] [化13]



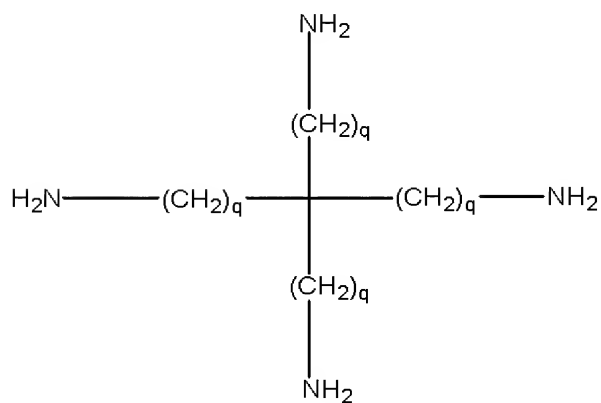
,

[0025] [化14]



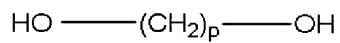
,

[0026] [化15]



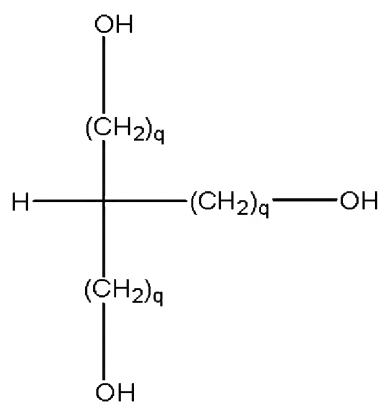
,

[0027] [化16]



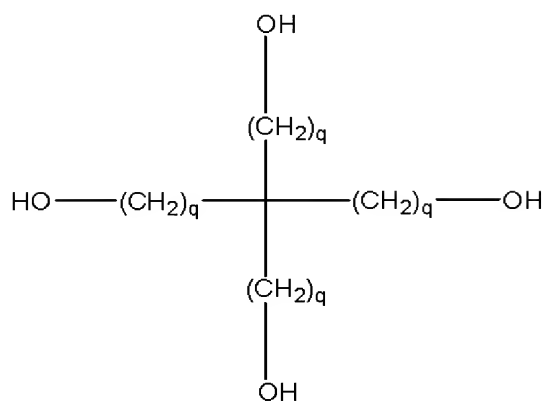
、

[0028] [化17]



、および

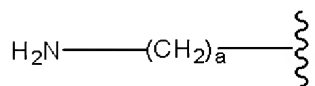
[0029] [化18]



(式中、pおよびqは上で定義した通りである)からなる群から選択される式で表され；

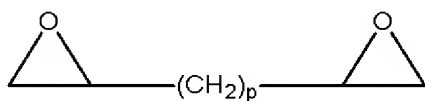
 R_3 が、以下の式：

[0030] [化19]

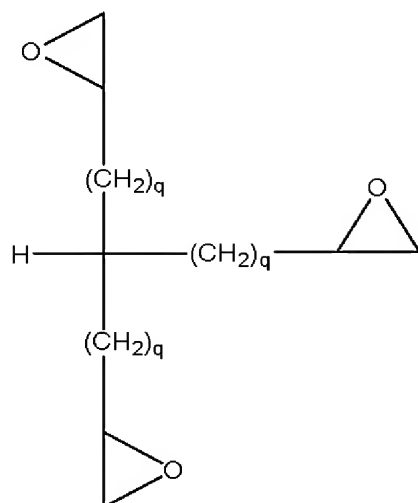


で表される架橋性官能基である場合には、該多官能性化合物は、以下：

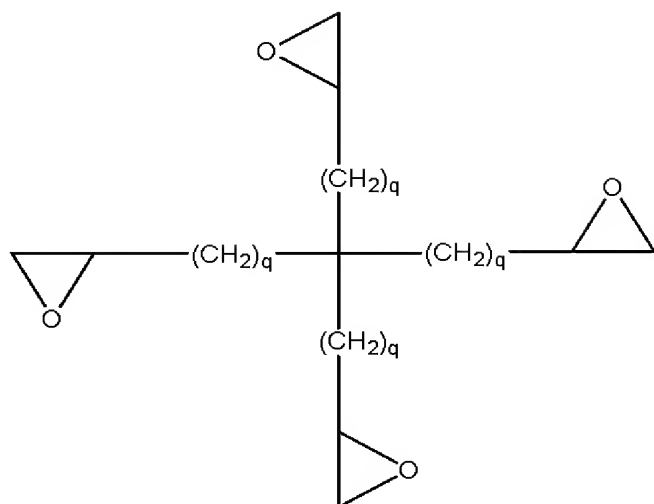
[0031] [化20]



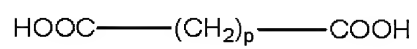
、
[0032] [化21]



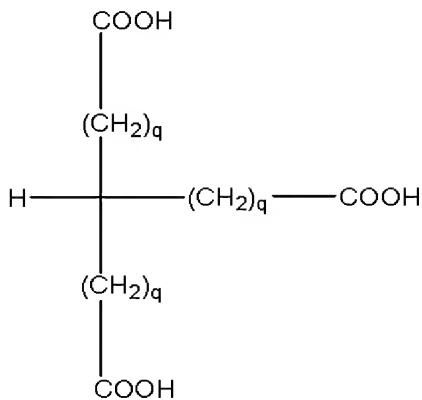
、
[0033] [化22]



、
[0034] [化23]

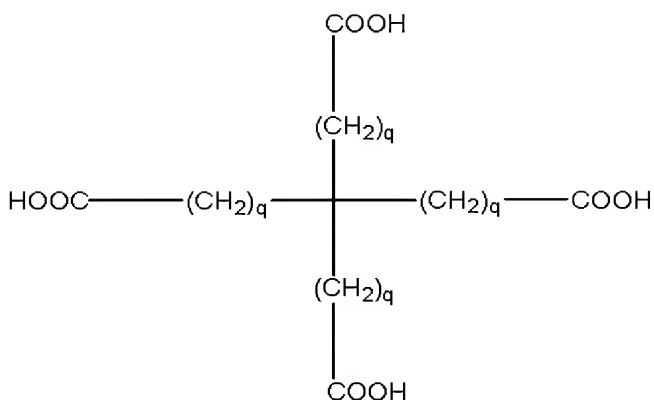


、
[0035] [化24]



、および

[0036] [化25]



(式中、pおよびqは上で定義した通りである)からなる群から選択される式で表される、中空微粒子。

(10) 以下の工程：

- a) 重合開始基を微粒子表面に結合させる工程；
- b) 表面に重合開始基を有する微粒子と、架橋性モノマーとを、リビングラジカル重合条件下で接触させて、高密度の架橋性ポリマーブラシ層が微粒子表面に結合した複合微粒子を得る工程；
- c) 該複合微粒子の架橋性ポリマーブラシと、非架橋性モノマーとを、リビングラジカル重合条件下で接触させて、ブロック共重合体が微粒子表面に結合した複合微粒子を得る工程；
- d) 該ブロック共重合体が微粒子表面に結合した複合微粒子を、架橋反応条件下に供する工程；および

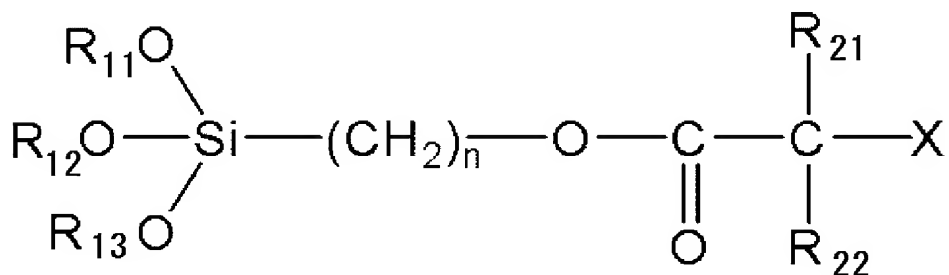
e) 該微粒子のみを溶出しかつ該ブロック共重合体に影響を及ぼさない条件下で、該ブロック共重合体が微粒子表面に結合した複合微粒子と、溶出剤とを接触させて、該微粒子のみを溶出する工程、

を包含する、中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子を製造する方法。

(11) 上記工程a)は、

以下の式:

[0037] [化26]



(式中、nは3～10の整数であり、 $R_{11} \sim R_{13}$ は独立してC1～C3のアルキル基を表し、 R_{21} および R_{22} は独立してメチル基またはエチル基を表し、Xはハロゲン原子を表す)

を有する化合物と、

シリカ、金属酸化物または金属硫化物の微粒子とを、

該化合物と該微粒子とが反応する条件下で、接触させることによって行われる、項目(10)に記載の方法。

(12)

前記架橋性モノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、またはエポキシアルキレン基、アミノアルキレン基、オキセタニルアルキレン基およびシンナモイルアルキレン基からなる群から選択される官能基を有するアクリレートもしくはメタクリレートであり、

前記非架橋性モノマーは、アクリル酸誘導体、メタクリル酸誘導体、スチレン誘導体、酢酸ビニルおよびアクリロニトリルからなる群から選択される、項目(10)または(11)に記載の方法。

(13) 上記工程d)は、ブロック共重合体が微粒子表面に結合した複合微粒子を、開

始剤の存在下または非存在下で、光または熱処理することによって行われる、項目(10)～(12)のいずれか1項に記載の方法。

(14) 上記工程d)は、上記架橋性モノマーブロック中の架橋性官能基と反応し得る多官能性化合物を添加することによって行われる、項目(10)～(13)のいずれか1項に記載の方法。

(15) 上記溶出剤が、フッ化水素の水溶液である、項目(10)～(14)のいずれか1項に記載の方法。

発明の効果

[0038] 本発明の中空微粒子の製造方法によれば、粒径分布が狭く、かつ分散安定性に優れるという、先行する高密度ポリマー粒子の特性を維持したまま、中空微粒子を得ることができる。

[0039] また、粒子形状、サイズを選択により任意の中空微粒子を得ることができる。さらに内層の架橋性ポリマーの架橋度等を制御することにより、中空部の形状維持特性(剛直または柔軟)の制御が可能となり、また中空部に試薬および薬剤を担持または取り込みをさせる場合に、その徐放速度／取り込み速度の制御も可能となる。

[0040] さらに、外側の高密度グラフト鎖の膜厚を制御することにより、粒子サイズを任意に設計することができる。

図面の簡単な説明

[0041] [図1]本発明の中空微粒子の合成法の1例を示す。具体的には、高分子グラフト鎖(PMMAとPEMOとのブロック共重合体、外側がPMMAブロック、内側がPEMOブロック)がシリカ微粒子表面に結合してなる複合微粒子から、架橋性モノマーブロック(PEMOブロック)の架橋反応により架橋ゲル層を得、そしてHFによるシリカ微粒子の除去を経て、PMMAブラシ層を有する中空微粒子を得る方法を示す。

[図2]図1における高分子グラフト鎖がシリカ微粒子表面に結合してなる複合微粒子の合成法およびその合成メカニズムを示す。図2の中央図においては、 SiO_2 に固定された固定化開始剤(BHE)が示される。中央図には、遊離開始剤(EBIB)も示される。次いで、原子移動ラジカル重合(ATRP)法が示される。図2中のATRPの反応式において、XはBrまたはClであり、Lはリガンドであり、Mはモノマーである。ATRP

法により内側に架橋性モノマーブロック、外側に非架橋性モノマーブロックが形成された例が右図に示される。また、右図には、フリーポリマーも示される。

[図3]図1の架橋性モノマーブロックを構成する架橋性モノマーの一例(3-エチルー3-メタクリロイルオキシメチルオキセタン(EMO))および架橋反応メカニズムを示す。EMOの構造式において、メタクリロイル基がラジカル重合能を有し、オキセタン環が開環重合能を有する。

[図4]本発明の方法に従いブロック共重合体(PEMO-b-PMMA)をグラフトした微粒子の、 BF_3 処理前(実線)、 BF_3 処理後(破線)、およびHF処理後(点線)の赤外吸収スペクトル(波数(cm^{-1})に対する吸光度)を示す。

[図5]本発明の中空微粒子の水面単分子膜の透過型電子顕微鏡写真を示す。図中の矢印の長さが $2\mu\text{m}$ である。

発明を実施するための最良の形態

[0042] 以下、本発明を説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。

[0043] (用語)

以下に本明細書において特に使用される用語の定義を列挙する。

[0044] 本明細書において「中空微粒子」とは、以下で定義する中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とから構成される構造体を意味する。

[0045] 本明細書において「高密度」とは、従来に比をみないレベルの高い高分子鎖密度であり、高分子鎖間で立体反発が生じるまでに高分子鎖が密集した場合のグラフト鎖の密度を意味する。この場合高分子鎖は、表面に垂直な方向にほぼ伸びきった形態をとる。例えば、グラフト鎖としてポリメタクリル酸メチル鎖が表面から垂直な方向に真っ直ぐ伸びきった状態を想定した場合、 $0.4\text{本鎖}/\text{nm}^2$ 以上の高密度が達成される。

[0046] 本明細書において「ポリマー鎖」とは、微粒子表面から重合反応によって伸長して形成された鎖長が2以上の分子鎖を意味し、「高分子鎖」または「高分子グラフト鎖」と

互換可能に使用され得る。

- [0047] 本明細書において「鎖密度」または「密度」とは、単位面積(nm^2)あたりの表面上に整列した高分子鎖の本数を意味する。本発明の中空微粒子については、ポリマーブラシ層を形成するそれぞれのポリマー鎖の中空部側の末端における密度を「鎖密度」と記載する。
- [0048] 本明細書において「ポリマーブラシ層」とは、以下で定義する「微粒子」または「中空部」の表面に対して個々の高分子鎖が高密度で配向かつ整列し、任意のある高分子鎖と、別個の高分子鎖とが架橋してなる構造を意味する(例えば、図1参照)。ここでいう「高分子鎖」とは、架橋性モノマーの単独重合体であってもよいし、架橋性モノマーと非架橋性モノマーとの共重合体であってもよい。
- [0049] 本明細書において「架橋」とは、隣接する高分子鎖間で、高分子鎖に含まれる架橋性官能基間の化学反応または架橋性官能基と多官能性化合物との化学反応により結合した状態、またはその化学反応を意味する。ここでいう「結合」は、ポリマーブラシ層が微粒子表面上に結合した複合微粒子から微粒子のみを溶出する際に、個々の高分子鎖がばらばらにほどけない程度の結合定数を有する。
- [0050] 本明細書において「多官能性化合物」とは、架橋性官能基を有する少なくとも二鎖以上の高分子鎖の橋架けの役割を担い、かつ高分子鎖に含まれる架橋性官能基と化学反応し得る官能基(代表的には、遊離カルボキシル基、活性化されたカルボキシル基、遊離アミノ基、水酸基、またはエポキシ基)を、1分子内に少なくとも2個以上有する、対称または非対称の有機化合物を意味する。本発明において、「架橋性官能基」と「多官能性化合物」との組み合わせは、当業者の想像できる範囲内で適宜選択され得る。
- [0051] 本明細書において「架橋性モノマー」とは、重合基のほかに架橋可能な官能基を側鎖に有するモノマーを意味する。これに対し、架橋性モノマーに含まれる重合基が重合し、架橋可能な官能基が未反応のまま残ったポリマーを「架橋性ポリマー」という。
- 本明細書において「ブロック共重合体」とは、第1のモノマーが単独重合して得られるポリマー鎖と、第2のモノマーが単独重合して得られるポリマー鎖を含むポリマーを意味する。本明細書中では、例えば、PEMOとPMMAとのブロック共重合体を「P

EMO-*b*-PMMA」のように記載する。

- [0052] 本明細書において「架橋性モノマーブロック」とは、架橋性モノマーが重合してなるポリマーブロックを意味する。
- [0053] 本明細書において「非架橋性モノマー」とは、重合基を有し、架橋可能な官能基を一切有さないモノマーを意味する。これに対し、非架橋性モノマーの重合体を「非架橋性ポリマー」という。
- [0054] 本明細書において「非架橋性モノマーブロック」とは、非架橋性モノマーが重合してなるポリマーブロックを意味する。
- [0055] 本明細書において「中空部」とは、上で定義した中空微粒子において、ポリマーブラシ層によって内包された空間を意味し、この中空部には、気体、液体(溶液、分散液など)、ゲル、半固体または固体の状態を取り得る人工または生体物質の単体または混合物が充填され得る。
- [0056] 本明細書において「微粒子」とは、その表面に上で定義したポリマーブラシ層が結合する前のベアな状態のものを意味し、上で定義した「中空微粒子」と区別して使用され得る。本明細書において、「微粒子」との用語は、「鑄型微粒子」との用語と互換可能に使用され得る。本発明で使用される微粒子として、50nm～1 μ mの粒径をもち、単分散型で、しかもポリマーブラシ層に悪影響(分解、切断など)を及ぼさない溶出剤により溶出することができる中実粒子であれば何でもよい。代表的には、シリカ等のケイ素酸化物;Au(金)、Ag(銀)、Pt(白金)、Pd(パラジウム)等の貴金属;Ti、Zr、Ta、Sn、Zn、Cu、V、Sb、In、Hf、Y、Ce、Sc、La、Eu、Ni、Co、Fe等の遷移金属、それらの酸化物または窒化物等の無機物質;あるいは有機物質であるものが挙げられるが、これらに限定されない。
- [0057] 本明細書において「複合微粒子」とは、上で定義した「ポリマーブラシ層」が微粒子表面に結合して形成されるものを意味し、本明細書では上で定義した「微粒子」および「中空微粒子」と区別して使用される。
- [0058] 本明細書において「リビングラジカル重合」とは、連鎖移動反応および停止反応のない、または無視できるほど小さい重合反応では、重合反応終了後でも生成重合体の末端に重合活性を保持しており、モノマーを加えると再び重合反応を開始させるこ

とができるような重合を意味する。リビングラジカル重合の特徴としては、モノマーと重合開始剤の濃度比を調節することにより任意の平均分子量をもつ重合体の合成ができること、また、生成する重合体の分子量分布が極めて狭いこと、ブロック共重合体へ応用できること、などが挙げられる。本明細書中では、リビングラジカル重合は「LRP」と略して使用される。また、グラフト鎖を構成するラジカル重合可能なモノマーとして、例えば、MMA(メチルメタクリレート)、スチレン、酢酸ビニル等が例示される。

[0059] 本発明で用いられるリビングラジカル重合の代表例として、原子移動ラジカル重合(ATRP)が挙げられる(図2参照)。例えばシリカ微粒子の基体表面を溶媒中に浸し、微粒子表面に固定されていない、遊離開始剤(例えば、p-トルエンスルホニルクロライド(略称:TsCl)またはエチル2-ブロモイソブチレート(略称:EBIB)等)の存在下または非存在下で、ハロゲン化銅(Cu^1X)／リガンド(L)錯体を用いてメタクリル酸メチル(MMA)あるいはスチレン(St)等の原子移動ラジカル重合(ATRP)させる。高分子末端ハロゲン(P-X)を Cu^1X ／L錯体が引き抜くことにより可逆的に生成する成長ラジカル(P)にモノマーが付加して進行し、十分な頻度での可逆的活性化・不活性化により分子量分布が規制される。

[0060] 本発明において、リビングラジカル重合の際に起こり得る中空微粒子同士のカップリングを回避するために、固定化開始剤を表面に固定化した微粒子の仕込み濃度を極力低くする方法がとられる。そのため、この系中の開始剤が足りず、微粒子表面からのグラフト重合が高密度で進行しない場合には、固定化開始剤とは別に、上で例示したような遊離開始剤を重合の際に共存させることが好ましい(図2参照)。系中に存在する全開始剤濃度に対する固定化開始剤濃度の割合は、好ましくは1～50%、より好ましくは1～20%、最も好ましくは10%である。

[0061] 本明細書において「リビングラジカル重合条件下」とは、微粒子の表面上に設けた重合開始基を基点とするリビングラジカル重合が確実にかつ良好に進行するために当業者が適宜選択した重合条件を採用することを意味する。

[0062] 本明細書において「重合開始基」とは、モノマーに少量添加され重合反応の開始の役割を果たす物質を意味し、そのような役割を果たすものであれば、特に限定されない。

- [0063] 本明細書において「中空化」または「中空化处理」とは、ポリマーブラシ層に悪影響を及ぼすことなく、ポリマーブラシ層が微粒子表面上に結合した複合微粒子から微粒子のみを除去(例えば、溶出または溶離)する処理工程を意味する。
- [0064] (好ましい実施形態の説明)
- 以下に本発明の好ましい実施形態を説明する。以下に提供される実施形態は、本発明のよりよい理解のために提供されるものであり、本発明の範囲は以下の記載に限定されるべきでないことが理解される。従って、当業者は、本明細書中の記載を参酌して、本発明の範囲内で適宜改変を行うことができることは明らかである。
- [0065] 1つの局面において、本発明は、中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子を提供する。このように、中空微粒子は中空部の表面に対して個々の高分子鎖が高密度で配向かつ整列し、任意のある高分子鎖に含まれる架橋性官能基が他の高分子鎖の架橋性官能基と架橋してなる構造を有する高密度ポリマーブラシ層を含んでいるため、ポリマーブラシ構造をとっていない従来の中空微粒子に比べ、はるかに粒子強度が高いという利点を有する。
- [0066] 上記ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖の鎖密度は、好ましくは0.4~1.2本鎖/nm²であり、より好ましくは0.7~1.2本鎖/nm²、さらに好ましくは0.8~1.2本鎖/nm²、よりさらに好ましくは0.9~1.2本鎖/nm²であり、最も好ましくは1.0~1.2本鎖/nm²である。ポリマー鎖の鎖密度が0.4本鎖/nm²を下回る場合には、疎なブラシ構造をとるため、隣接する高分子鎖間に立体反発力が生じないためほぼ伸びきった形態をとることができず、また粒子強度が弱いという欠点を有する。しかも中空部への試薬または薬剤の担持または取込みへの応用には向いていない。また、ポリマー鎖の鎖密度が1.2本鎖/nm²を超える場合には、鎖密度が過密であるため、中空粒子の安定性に乏しい。
- [0067] また、このように、球面に高密度のポリマー鎖をブラシ状に形成したことにより、以下に説明する架橋反応を行うことが容易になるという利点もある。
- [0068] 1つの好ましい実施形態においては、ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖の少なくとも一部が、架橋される。
- [0069] 好ましくは、ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖の総数のうちの10%以上のポリ

マー鎖が架橋され、より好ましくは、50%以上のポリマー鎖が架橋され、さらに好ましくは、80%以上のポリマー鎖が架橋され、いっそう好ましくは、90%以上のポリマー鎖が架橋される。特に好ましくは、実質的にすべてのポリマー鎖が架橋される。1つのポリマー鎖に平均して1箇所以上架橋している箇所が存在することが好ましく、より好ましくは平均1.5箇所以上であり、さらに好ましくは、平均2箇所以上である。

[0070] より好ましい実施形態において、ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖は、少なくとも1種の架橋性モノマーと非架橋性モノマーとのブロック共重合体であり、該架橋性モノマーのブロックが、該ポリマーブラシ層の最も内側に位置している。さらに、任意のポリマー鎖中の架橋性モノマーブロックと、別個のポリマー鎖中の該架橋性モノマーブロックとが、該架橋性官能基間の反応により形成される結合または該架橋性官能基と多官能性化合物(すなわち、架橋剤)との反応により形成される結合、を介して架橋されている。すなわち、ポリマー鎖とポリマー鎖とが直接的に架橋されているか、または架橋剤を介して架橋されている。このように、ポリマーブラシ層の足場となる内層が上で説明した架橋反応により強化されるため(例えば、図1参照)、ポリマーブラシ層全体が安定となる。従って、中空微粒子のポリマーブラシ層を構成する高分子鎖のモノマー単位の総数に対する、架橋したモノマー単位の占める割合を制御することにより、本発明の中空微粒子の強度を制御することができる。本発明の中空微粒子を構成する高分子鎖のモノマー単位の総数のうちの、架橋したモノマー単位の占める割合は、好ましくは5~50%、より好ましくは10~45%、特に好ましくは15~40%である。例えば、合わせて100個のモノマーからポリマー鎖が構成される場合には、そのうちの5~50個のモノマーが架橋されていることが好ましく、10~45個のモノマーが架橋されていることがより好ましく、15~40個のモノマーが架橋されていることが特に好ましい。

[0071] この実施形態のように、内側(すなわち、隣接する鎖との距離が近い場所)において架橋を行えば、外側(すなわち、隣接する鎖との距離が遠い場所)においてもブラシが立った状態を維持し易く、粒子径およびポリマーブラシ全体の構造の安定性、分散性の維持・向上を図ることができる。

[0072] 特に、上述したとおりに鎖密度が高い場合には、鎖と鎖との間の距離がより近い

め、その架橋反応により、粒子形状が安定化され、粒子の剛性を向上させることが容易になる。そして、粒子の剛性が向上することより、その製造の際に中空部に存在していた鑄型微粒子(例えば、シリカ)を除去することが容易になる。このため、中空微粒子の形態のポリマーブラシを形成することが可能になった。すなわち、架橋を行わない場合には、内部の微粒子を除去する際にポリマー鎖どうしがばらばらになりやすく、中空微粒子を成形することはきわめて困難であり、また、成形できた場合にも、その中空形状を維持することは困難であるが、上記架橋反応を行えば、きわめて安定な中空微粒子を容易に得ることが可能である。

[0073] さらに、本発明によれば、内層の架橋性ポリマーの架橋度等を制御することにより、中空部の形状維持特性(剛直または柔軟)の制御が可能となるという利点を有する。また中空部に試薬および薬剤を担持または取り込みをさせる場合に、その徐放速度／取り込み速度の制御も可能となる。さらに、外層の非架橋性ポリマーの膜厚を制御することにより、粒子サイズを任意に設計することができる。

[0074] 本発明で使用する好ましい架橋性モノマーには、アクリル酸、メタクリル酸、またはエポキシアルキレン基、アミノアルキレン基、オキセタニルアルキレン基およびシンナモイルアルキレン基からなる群から選択される官能基を有するアクリレートもしくはメタクリレートなどが挙げられるが、これらに限定されない。上記エポキシアルキレン基、アミノアルキレン基、オキセタニルアルキレン基およびシンナモイルアルキレン基における「アルキル基」とは、C1～C6の直鎖または分枝鎖の二価のアルキレン基を意味し、特に好ましい例として、メチレン($-\text{CH}_2-$)およびエチレン($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)などが挙げられる。

[0075] 本発明で使用する好ましい非架橋性モノマーには、アクリル酸誘導体、メタクリル酸誘導体、スチレン誘導体、酢酸ビニルおよびアクリロニトリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

[0076] 上に挙げた、いずれの架橋性モノマーおよびいずれの非架橋性モノマーを使用しても、比較的容易に中空微粒子を合成することができ、工業的な大量生産に適しているとの利点を有する。

[0077] 本発明の中空微粒子におけるポリマー鎖の各ブロックの分子量分布指数は、好ま

しくは1～1.50であり、より好ましくは1～1.30である。このような理想のまたはそれに近い単分散型の中空微粒子は、本発明の中空微粒子の製造方法により、容易に得ることができる。

[0078] 本発明の中空微粒子のポリマーブラシ層を構成する架橋性モノマーブロックの好ましい重合度は10～10000であり、さらに好ましくは100～5000である。非架橋性モノマーブロックの好ましい重合度は10～10000であり、さらに好ましくは100～5000である。

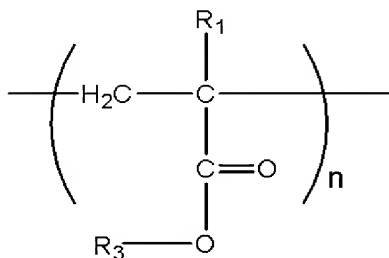
[0079] 本発明の中空微粒子の製造方法によれば、60nm～5 μ mの粒径の範囲内で、中空微粒子の粒径、ポリマーブラシ層の膜厚およびポリマー鎖の鎖密度を自在に制御することができる。

[0080] また、中空微粒子の製造の初期段階として、鋳型となる微粒子の表面から高密度でグラフト重合させるためには、その鋳型微粒子の粒径は50nm～1 μ mであることが好ましい。鋳型微粒子の粒径が50nmを下回ると、微粒子表面からグラフト重合させる際に粒子の曲率の影響を受けるために、ポリマーブラシ層における高分子鎖の密度が低くなる。鋳型微粒子の粒径が1 μ mを上回ると、溶媒中での複合微粒子または中空微粒子の分散が容易ではなく好ましくない。

[0081] 1つの好ましい実施形態において、本発明は、中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子であって、該ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖は、

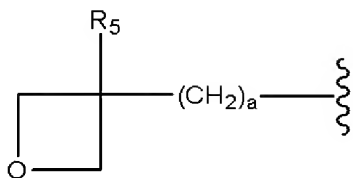
i) 該ポリマーブラシ層の内側に位置し、以下の式：

[0082] [化27]



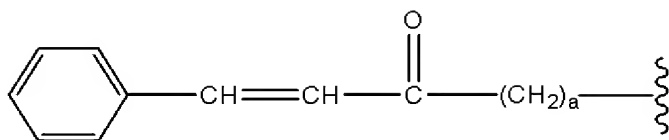
(式中、 R_1 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、より好ましくは R_1 は水素原子またはメチル基であり、 R_3 は、以下の式：

[0083] [化28]



または

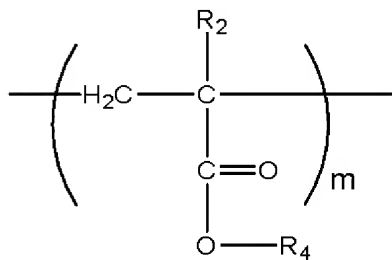
[0084] [化29]



[式中、 R_5 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、より好ましくは R_5 は水素原子、メチル基またはエチル基であり、 a は1～3の整数である]で表される架橋性官能基であり、 n は10～10000である)で表される架橋性モノマーブロックと、

ii) 該ポリマーブラシ層の外側に位置し、以下の式:

[0085] [化30]



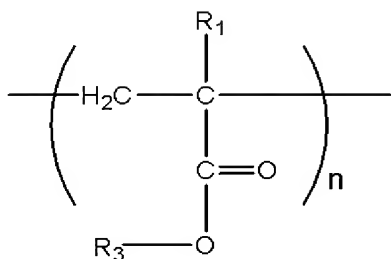
(式中、 R_2 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、より好ましくは R_2 は水素原子またはメチル基であり、 R_4 は水素原子、C1～C12のアルキル基、またはフェニル基であり、より好ましくは R_4 は水素原子であり、 m は10～10000である)で表される非架橋性モノマーブロックとの、ブロック共重合体であり、

任意のポリマー鎖中の架橋性モノマーブロックと、別個のポリマー鎖中の該架橋性モノマーブロックとが、該架橋性官能基間の反応を介して架橋されている、中空微粒子を提供する。

[0086] 別の好ましい実施形態において、本発明は、中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子であって、該ポリマーブラシ層を構成するポリ

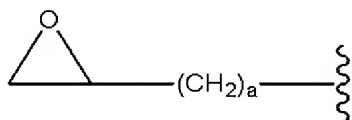
マー鎖は、i) 該ポリマーブラシ層の内側に位置し、以下の式：

[0087] [化31]



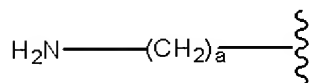
(式中、 R_1 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、より好ましくは R_1 は水素原子またはメチル基であり、 R_3 は、水素原子、または以下の式：

[0088] [化32]



もしくは

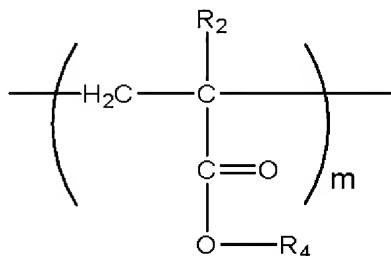
[0089] [化33]



[式中、 a は1～3の整数である]で表される架橋性官能基であり、 n は10～10000である)で表される架橋性モノマーブロックと、

ii) 該ポリマーブラシ層の外側に位置し、以下の式：

[0090] [化34]

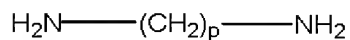


(式中、 R_2 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、より好ましくは R_2 は水素原子またはメチル基であり、 R_4 は水素原子、C1～C12のアルキル基またはフェニル基であり、より好ましくは R_4 は水素原子であり、 m は10～10000である)で表される非架橋性モノマーブロックとの、ブロック共重合体であり、

任意のポリマー鎖中の架橋性モノマーブロックと、別個のポリマー鎖中の該架橋性モノマーブロックとが、該架橋性官能基と多官能性化合物との間の反応を介して架橋されており、

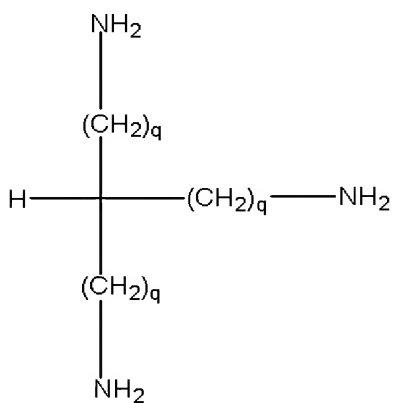
R_3 が水素原子である場合には、該多官能性化合物は、以下：

[0091] [化35]



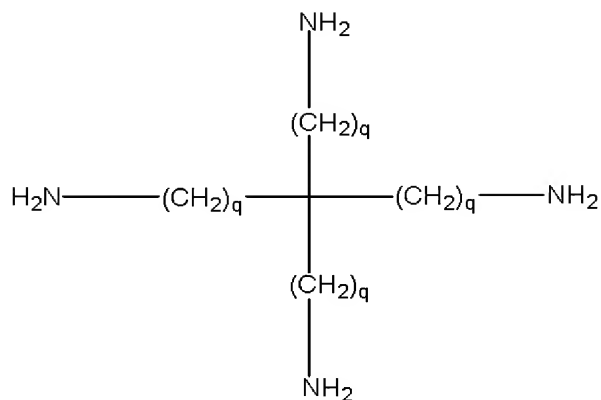
、

[0092] [化36]



、および

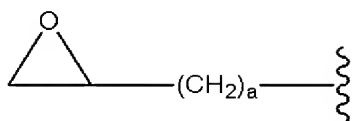
[0093] [化37]



(式中、 p は1～6の整数であり、 q は1～3の整数である)からなる群から選択される式で表され；

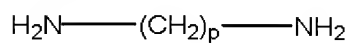
R_3 が、以下の式：

[0094] [化38]



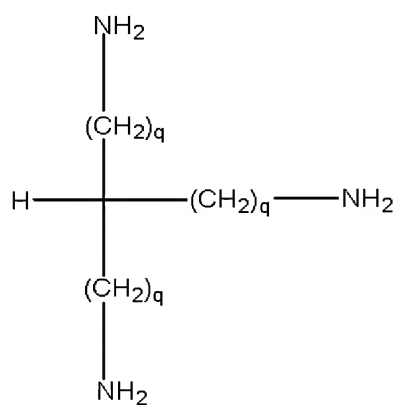
で表される架橋性官能基である場合には、該多官能性化合物は、以下：

[0095] [化39]



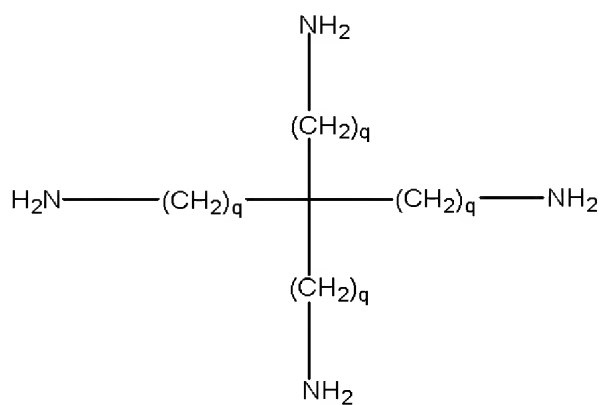
、

[0096] [化40]



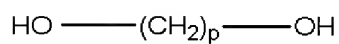
、

[0097] [化41]



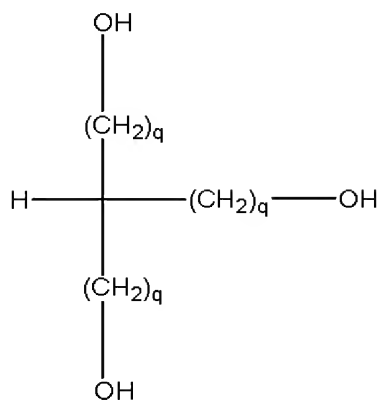
、

[0098] [化42]



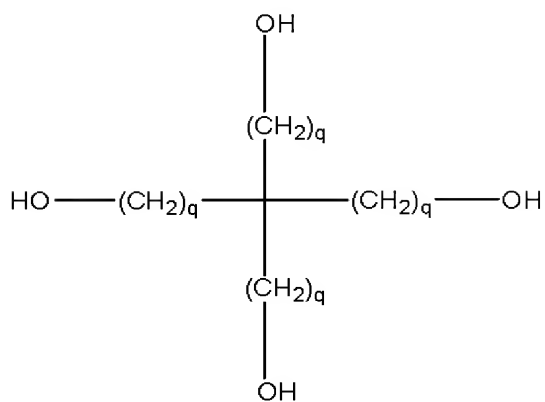
、

[0099] [化43]



、および

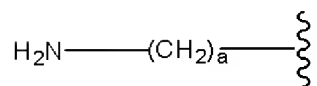
[0100] [化44]



(式中、pおよびqは上で定義した通りである)からなる群から選択される式で表され;

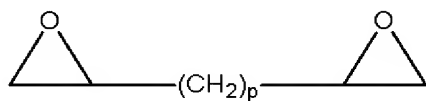
R_3 が、以下の式:

[0101] [化45]



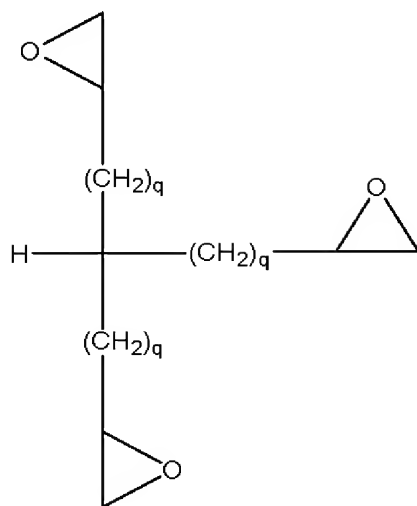
で表される架橋性官能基である場合には、該多官能性化合物は、以下:

[0102] [化46]

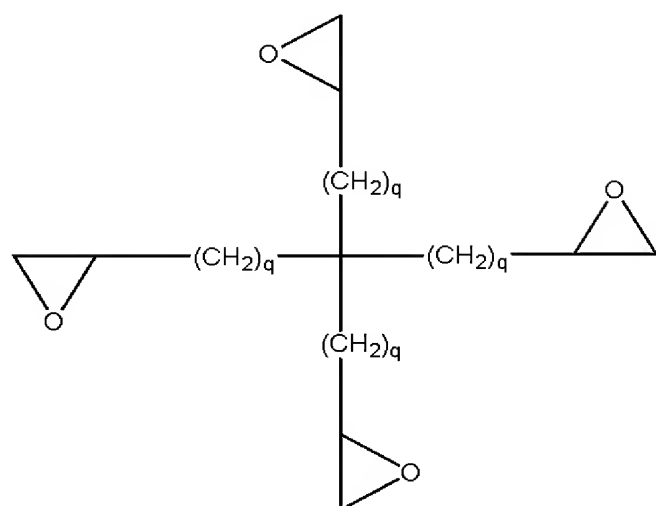


、

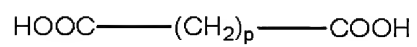
[0103] [化47]



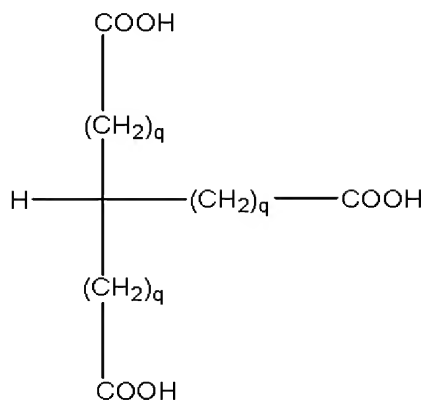
[0104] [化48]



[0105] [化49]

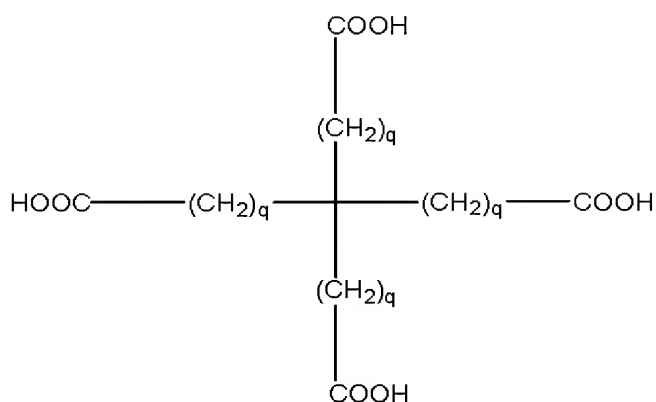


[0106] [化50]



、および

[0107] [化51]



(式中、pおよびqは上で定義した通りである)からなる群から選択される式で表される、中空微粒子を提供する。

[0108] 本明細書において「アルキル基」とは、メタン、エタン、プロパンのような脂肪族炭化水素(アルカン)から水素原子が一つ失われて生ずる1価の基をいい、一般に $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ で表される(ここで、nは正の整数である)。アルキル基は、直鎖または分枝鎖であり得る。

[0109] 本明細書中において「フェニル基」とは、C6芳香族系炭素環基であり、ベンゼンからHを1個欠失した官能基である。

[0110] 別の局面において、本発明は、以下の工程：

- a) 重合開始基を微粒子表面に結合させる工程；
- b) 表面に重合開始基を有する微粒子と、架橋性モノマーとを、リビングラジカル重合条件下で接触させて、高密度の架橋性ポリマーブラシ層が微粒子表面に結合した

複合微粒子を得る工程；

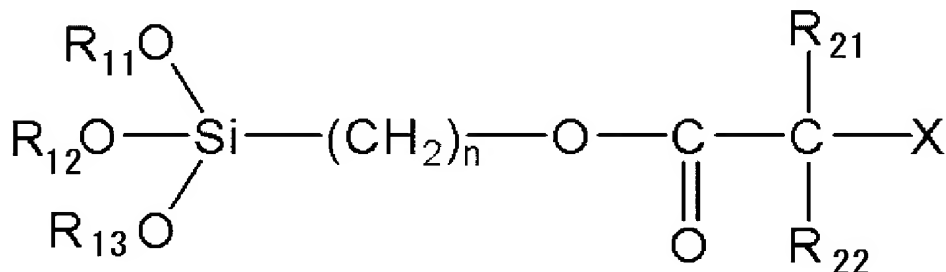
c) 該複合微粒子の架橋性ポリマーブラシと、非架橋性モノマーとを、リビングラジカル重合条件下で接触させて、ブロック共重合体が微粒子表面に結合した複合微粒子を得る工程；

d) 該ブロック共重合体が微粒子表面に結合した複合微粒子を、架橋反応条件下に供する工程；および

e) 該微粒子のみを溶出しかつ該ブロック共重合体に影響を及ぼさない条件下で、該ブロック共重合体が微粒子表面に結合した複合微粒子と、溶出剤とを接触させて、該微粒子のみを溶出する工程、
を包含する、中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子を製造する方法、を提供する。

[0111] 好ましい実施形態において、工程a)は、以下の式：

[0112] [化52]



を有する固定化開始剤と、シリカ、金属酸化物または金属硫化物の鑄型微粒子（シリカの鑄型微粒子が、特に好ましい）とを、該化合物と該微粒子とが反応する条件下で、接触させることによって行われる。式中、スペーサー鎖長 n は3～10の整数であることが好ましく、4～8の整数がより好ましく、6が最も好ましい。R₁はC1～C3のアルキル基であることが好ましく、メチル基またはエチル基が特に好ましい。R₂はメチル基またはエチル基であることが好ましい。Xはハロゲン原子が好ましく、特にBrが好ましい。

[0113] 本発明において、固定化開始剤を固定するための微粒子として、中空化処理を容易にするという点でシリカ微粒子が好んで用いられるが、シリカ微粒子を良好に分散させるために極性溶媒が用いられる。従来の固定化開始剤であるクロロシラン系開始

剤は、溶解度が低いとの理由で極性溶媒を用いることができず、高密度のグラフト重合は不可能であった。本発明によれば、この問題を克服するべく、シリカ微粒子を良好に分散させる極性溶媒との相性が良い上記のアルコキシシラン系の固定化開始剤を使用することで、高密度のグラフト重合を達成することができる。

[0114] 上記の重合開始基含有シランカップリング剤は、特許文献3に記載された方法に基づいて、合成することができる。このようにして得られる表面に重合開始基を有する微粒子と、上に挙げた架橋性モノマーとを、リビングラジカル重合条件下で接触させることにより、高密度の架橋性ポリマーブラシ層が微粒子表面に結合した複合微粒子を得ることができる(工程b))。ここで、表面に重合開始基を有する微粒子と接触させる架橋性モノマーの種類は、単独であってもよいし、複数であってもよいが、架橋性ポリマーブラシ層の単分散性を得るためには、単独であることが好ましい。

[0115] 工程d)において行う架橋反応は、従来公知の任意の架橋反応であり得る。この架橋反応を行うために必要なエネルギーは、任意の方法で与えることが可能である。例えば、光、熱、電子線、電磁波などが例示される。

[0116] 好ましい実施形態において、本発明の上記製造方法における工程d)は、ブロック共重合体が微粒子表面に結合した複合微粒子を、開始剤の存在下または非存在下で、光または熱処理することによって行われる。架橋性モノマーとして、オキセタニルアルキレン基を有するアクリレートまたはメタクリレートを使用する場合には、開始剤の存在下で光または熱処理が行われる。架橋性モノマーとして、シンナモイルアルキレン基を有するアクリレートまたはメタクリレートを使用する場合には、開始剤の非存在下で、光または熱処理が行われる。

[0117] 別の好ましい実施形態において、本発明の上記製造方法における工程d)は、前記架橋性モノマーブロック中の架橋性官能基と反応し得る多官能性化合物を添加することによって行われる。

[0118] 本発明における中空化処理(例えば、工程e))で用いる溶出剤は、フッ化水素の水溶液であり、そのフッ化水素濃度は、当業者により適宜選択され得る。

[0119] 本発明の中空微粒子の製造方法において、上記の各工程で得られる中間生成物

または最終生成物は、反応液から夾雑物(未反応原料、副生成物、溶媒など)を、当該分野で慣用される方法(例えば、抽出、蒸留、洗浄、濃縮、沈澱、濾過、乾燥など)によって除去した後に、当該分野で慣用される後処理方法(例えば、吸着、溶離、蒸留、沈澱、析出、クロマトグラフィーなど)を適宜組み合わせて処理して単離し得る。

[0120] 本発明によって得られた中空微粒子は、この中空微粒子の水面膜を透過型電子顕微鏡(略称:TEM)用グリットに移しとりTEM観察することによって確認することができる。図3は、本発明の中空微粒子の水面単分子膜のTEM写真(シリカ粒子の平均粒径は740nmであり、中空微粒子のポリマーブラシ層を構成するPEMOブロックおよびPMMAブロックの数平均分子量はそれぞれ、388000, 194000である)を示す。これより、本発明の中空微粒子が、二次元において凝集することなく単粒子膜を形成していることが確認できた。

[0121] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願などの参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0122] 以上のように、本発明の好ましい実施形態を用いて本発明を例示してきたが、本発明は、この実施形態に限定して解釈されるべきものではない。本発明は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。当業者は、本発明の具体的な好ましい実施形態の記載から、本発明の記載および技術常識に基づいて等価な範囲を実施することができることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願および文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

実施例

[0123] (実施例1:シリカ微粒子表面への開始基の導入)

シリカ微粒子(日本触媒製、平均粒径740nm)のエタノール分散液(7.7wt%, 30 mL)を28%アンモニア水溶液(13.9g)とエタノール(200mL)の混合液中へ加えた。その混合液を40度で2時間攪拌した後、エタノール(10mL)に溶解した6-(2-ブロモ-2-メチルプロピオニルオキシ)ヘキシルトリエトキシシラン(2g)を滴下し、

40度で18時間攪拌した。その後、シリカ微粒子を遠心分離機により回収し、エタノール、アニソールにより洗浄した後、アニソール中で保存した。

[0124] (実施例2: 中空微粒子の調製)

中空微粒子の合成は、以下の手順で行った(図1)。実施例1で調製した重合開始基を有するシリカ微粒子のアニソール分散液(4g)に3-エチル-3-メタクリロイルオキシメチルオキセタン(EMO, 10g)、遊離開始剤であるエチル2-ブロモイソブチレート(EBIB, 3.5mg)を混合し、溶存気体をアルゴンで置換した。この混合液に、予めアルゴン置換したCu(I)Br(13mg)/4,4'-ジニル-2,2'-ジピリジル(dNbipy, 74mg)錯体のアニソール溶液(6g)をグローブボックス内で加え、密閉後、恒温振盪槽中60度で24時間重合した。得られたポリ(EMO)(PEMO)をグラフトしたシリカ微粒子(PEMO-SiP)をアセトンで洗浄し、遊離開始剤から成長したフリーポリマーを除去した。次に、PEMO-SiP(0.4g)にメタクリル酸メチル(MMA, 40g)、EBIB(13mg)を混合し、溶存気体をアルゴンで置換した。この混合液に、予めアルゴン置換したCu(I)Br(66mg)/dNbipy(545mg)錯体をグローブボックス内で加え、密閉後、恒温振盪槽中70度で10時間重合した。グラフト化シリカ微粒子をアセトンで洗浄し、遊離開始剤から成長したフリーポリマーを除去することにより、PEMOとポリ(MMA)(PMMA)からなるブロック共重合体(PEMO-b-PMMA)をグラフトしたシリカ微粒子を合成した。ブロック共重合体グラフト化シリカ微粒子(0.2g)をジクロロメタン(10g)に分散させ、溶存気体をアルゴンで置換した。この分散液をグローブボックスに移し、開環反応開始剤である $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.1g)を加え、室温で18時間攪拌した。微粒子はトルエンで洗浄し、トルエン分散液として回収した。このトルエン分散液(0.4wt%, 50g)に、水で希釈したフッ化水素(HF)(10wt%, 50g)と相間移動触媒であるトリ-n-オクチルメチルアンモニウムクロライド(0.5g)を加えて15時間激しく攪拌しシリカ微粒子を溶出した。トルエン相を炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄した後、遠心分離機により中空微粒子を回収した。

[0125] シリカ微粒子表面にグラフトしたブロック共重合体のPEMOブロックおよびPMMAブロックの数平均分子量はそれぞれ388000, 194000、分子量分布指数はそれぞれ1.21, 1.40であった。 BF_3 処理前の微粒子、 BF_3 処理後の微粒子、HF処理後

の微粒子の赤外吸収スペクトルを図4に示す。BF₃処理後にはオキセタン環由来のピーク(990cm⁻¹)が減少しており、オキセタンの開環反応によりPEMOブロックの架橋反応が進行したことがわかる。HF処理後にはSi-O由来のピーク(1100cm⁻¹)が消滅しており、シリカ微粒子が溶出したことがわかる。HF処理後の微粒子の透過型電子顕微鏡像を図5に示す。微粒子の中心部分の色が薄くなっており、中空の形状を確認できる。架橋前の微粒子と中空微粒子の動的光散乱測定の結果、粒径およびその標準偏差がほぼ同じ値であることから、中空微粒子を調製する過程において、微粒子は凝集することなく高い分散性を保持していることがわかる。この理由として、高密度ポリマーブラン特有の高伸張性によりPEMOブロックとPMMAブロックが分離し、PMMAブロックが微粒子間の架橋を妨げる保護層として働いたためと考えられる。

産業上の利用可能性

[0126] 本発明の中空微粒子の製造方法によれば、粒径分布が狭く、かつ分散安定性に優れるという、先行する高密度ポリマー粒子の特性を維持したまま、中空微粒子を得ることができる。また、粒子形状、サイズを選択により任意の中空微粒子を得ることができる。さらに内層の架橋性ポリマーの架橋度等を制御することにより、中空部の形状維持特性(剛直または柔軟)の制御が可能となり、また中空部に試薬および薬剤を担持または取り込みをさせる場合に、その徐放速度／取り込み速度の制御も可能となる。さらに、外側の高密度グラフト鎖の膜厚を制御することにより、粒子サイズを任意に設計することができる。

[0127] 本発明により提供される中空微粒子は、以下に列挙する分野または製品としての利用可能性を有する:

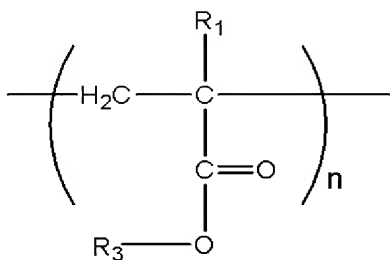
- 1) 高分子の材質が機能の拠り所となる微粒子(例えば、生分解性粒子など)
- 2) 表面で機能を制御する微粒子(例えば、アフィニティー粒子、吸着体、散乱体、触媒など)
- 3) 内包物により機能を制御できる微粒子(量子ドット、蛍光体、顔料、染料、薬物、磁性体、CMP(化学機械研磨)研磨剤、マイクロリアクタ、断熱材など)
- 4) 配列の規則性で機能を発揮する微粒子(フォトニック結晶、回折格子、光変調素

子、電子ペーパー、導波路用材料など)

5) 動的機能を発揮する微粒子(粒子ポンプなど)。

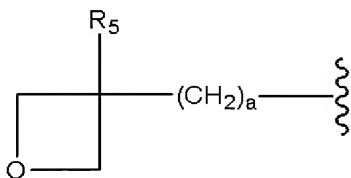
請求の範囲

- [1] 中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子。
- [2] 前記ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖の鎖密度は、 $0.4 \sim 1.2$ 本鎖/ nm^2 である、請求項1に記載の中空微粒子。
- [3] 前記ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖は、架橋性官能基を有する少なくとも1種の架橋性モノマーと非架橋性モノマーとのブロック共重合体であり、
該架橋性モノマーのブロックが、該ポリマーブラシ層の最も内側に位置し、かつ
任意のポリマー鎖中の架橋性モノマーブロックと、別個のポリマー鎖中の該架橋性モノマーブロックとが、該架橋性官能基間の反応により形成される結合または該架橋性官能基と多官能性化合物との反応により形成される結合、を介して架橋されている、請求項1に記載の中空微粒子。
- [4] 前記架橋性モノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、またはエポキシアルキレン基、アミノアルキレン基、オキセタニルアルキレン基およびシンナモイルアルキレン基からなる群から選択される官能基を有するアクリレートもしくはメタクリレートであり、
前記非架橋性モノマーは、アクリル酸誘導体、メタクリル酸誘導体、スチレン誘導体、酢酸ビニルおよびアクリロニトリルからなる群から選択される、請求項3に記載の中空微粒子。
- [5] 前記ポリマー鎖の各ブロックの分子量分布指数は、 $1 \sim 1.50$ である、請求項2に記載の中空微粒子。
- [6] 前記架橋性モノマーブロックの重合度は $10 \sim 10000$ であり、前記非架橋性モノマーブロックの重合度は $10 \sim 10000$ である、請求項3に記載の中空微粒子。
- [7] 前記中空微粒子は、 $60\text{nm} \sim 5 \mu\text{m}$ の粒径を有する、請求項1に記載の中空微粒子。
- [8] 中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子であって、該ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖は、
i) 該ポリマーブラシ層の内側に位置し、以下の式：
[化53]



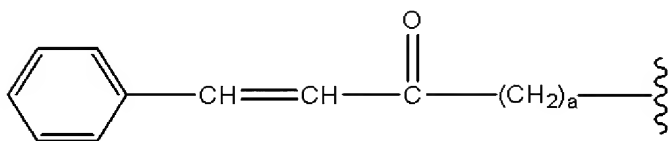
(式中、 R_1 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、 R_3 は、以下の式:

[化54]



または

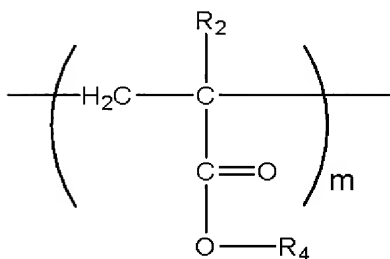
[化55]



[式中、 R_5 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、 a は1～3の整数である]
で表される架橋性官能基であり、 n は10～10000である)で表される架橋性モノマー
ブロックと、

ii) 該ポリマーブラシ層の外側に位置し、以下の式:

[化56]



(式中、 R_2 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、 R_4 は水素原子、C1～C
12のアルキル基またはフェニル基であり、 m は10～10000である)で表される非架
橋性モノマーブロックとの、ブロック共重合体であり、

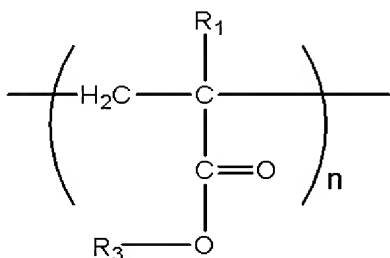
任意のポリマー鎖中の架橋性モノマーブロックと、別個のポリマー鎖中の該架橋性

モノマーブロックとが、該架橋性官能基間の反応により形成される結合を介して架橋されている、中空微粒子。

- [9] 中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子であって、該ポリマーブラシ層を構成するポリマー鎖は、

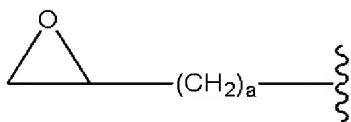
i) 該ポリマーブラシ層の内側に位置し、以下の式：

[化57]



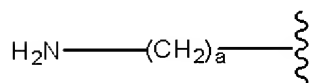
(式中、 R_1 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、 R_3 は、水素原子、または以下の式：

[化58]



もしくは

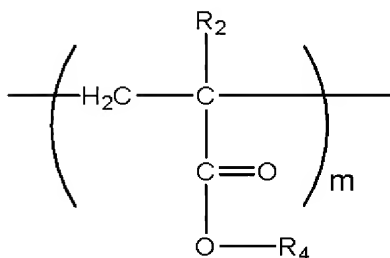
[化59]



[式中、 a は1～3の整数である]で表される架橋性官能基であり、 n は10～10000である)で表される架橋性モノマーブロックと、

ii) 該ポリマーブラシ層の外側に位置し、以下の式：

[化60]

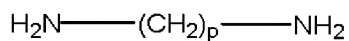


(式中、 R_2 は水素原子またはC1～C6のアルキル基であり、 R_4 は水素原子、C1～C12のアルキル基またはフェニル基であり、 m は10～10000である)で表される非架橋性モノマーブロックとの、ブロック共重合体であり、

任意のポリマー鎖中の架橋性モノマーブロックと、別個のポリマー鎖中の該架橋性モノマーブロックとが、該架橋性官能基と多官能性化合物との間の反応により形成される結合を介して架橋されており、

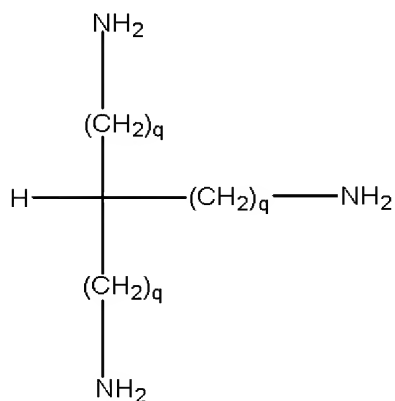
R_3 が水素原子である場合には、該多官能性化合物は、以下：

[化61]



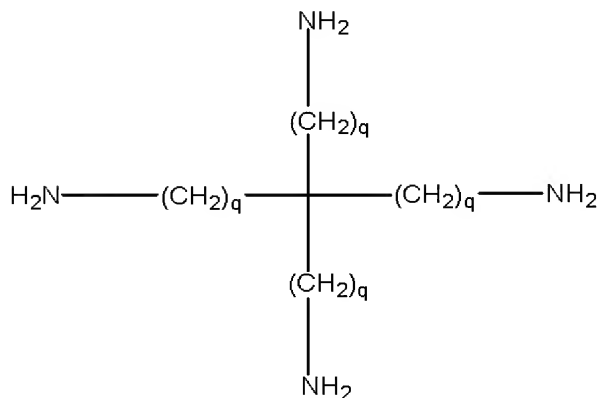
、

[化62]



、および

[化63]

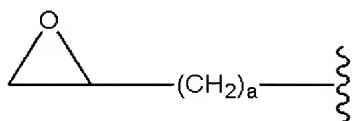


(式中、 p は1～6の整数であり、 q は1～3の整数である)からなる群から選択される式

で表され;

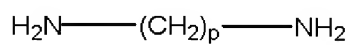
R_3 が、以下の式:

[化64]



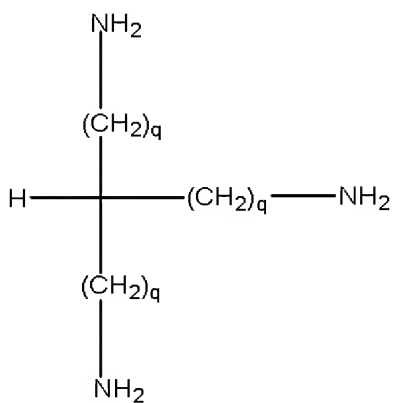
で表される架橋性官能基である場合には、該多官能性化合物は、以下:

[化65]



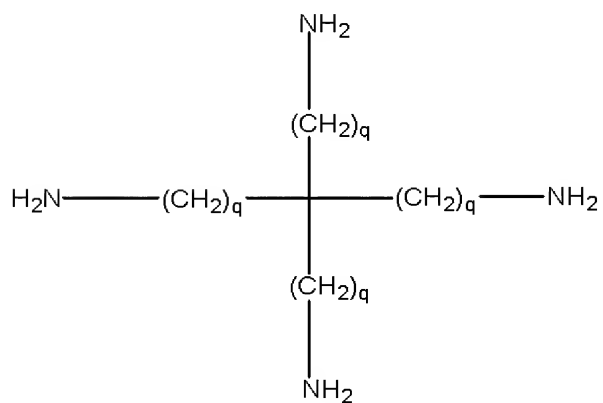
、

[化66]



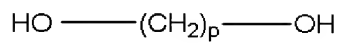
、

[化67]



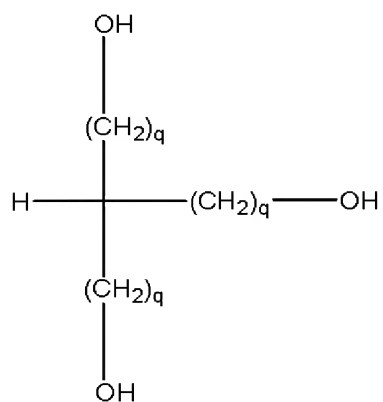
、

[化68]



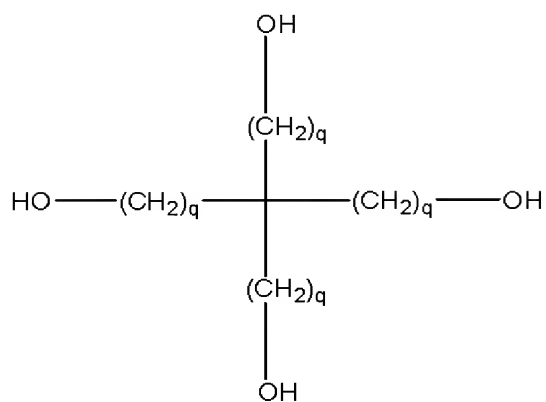
、

[化69]



、および

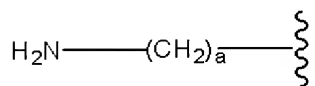
[化70]



(式中、pおよびqは上で定義した通りである)からなる群から選択される式で表され；

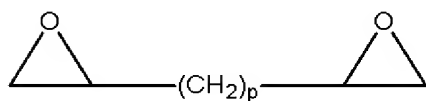
R_3 が、以下の式：

[化71]



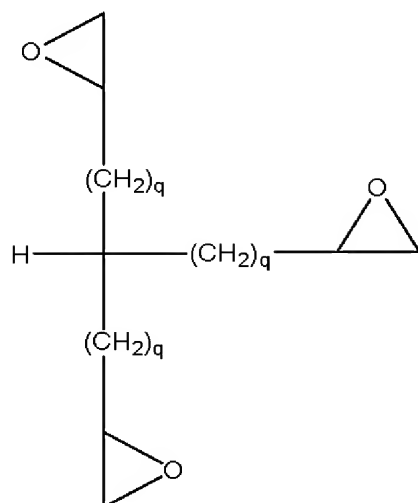
で表される架橋性官能基である場合には、該多官能性化合物は、以下：

[化72]



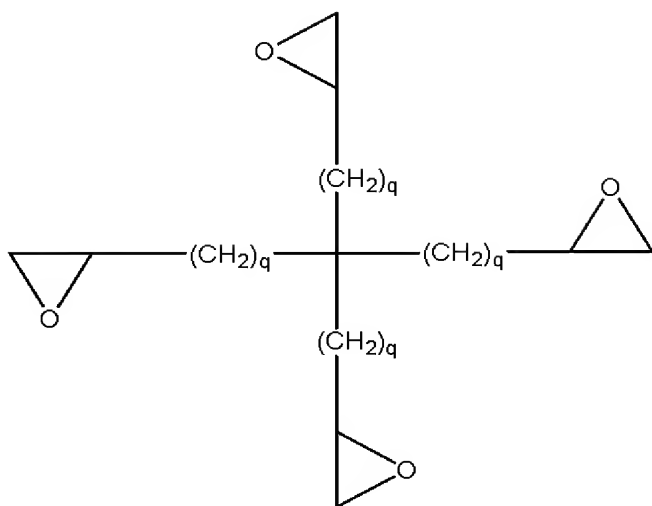
、

[化73]



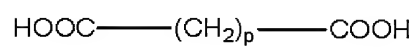
、

[化74]



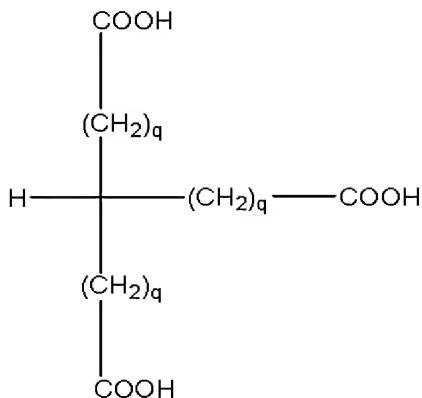
、

[化75]



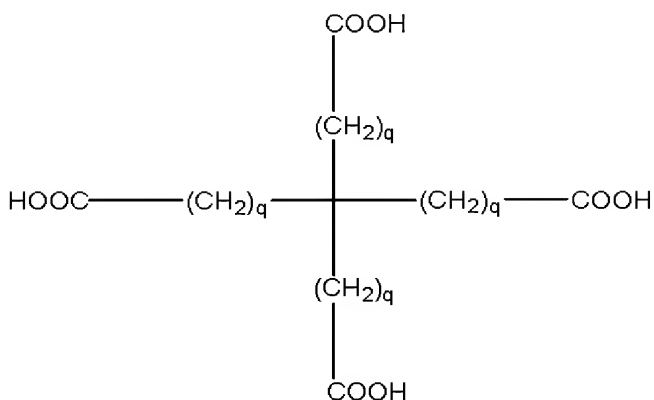
、

[化76]



、および

[化77]



(式中、pおよびqは上で定義した通りである)からなる群から選択される式で表される、中空微粒子。

[10] 以下の工程：

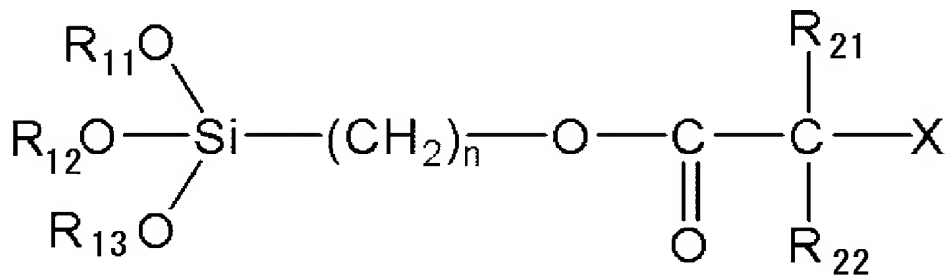
- a) 重合開始基を微粒子表面に結合させる工程；
- b) 表面に重合開始基を有する微粒子と、架橋性モノマーとを、リビングラジカル重合条件下で接触させて、高密度の架橋性ポリマーブラシ層が微粒子表面に結合した複合微粒子を得る工程；
- c) 該複合微粒子の架橋性ポリマーブラシと、非架橋性モノマーとを、リビングラジカル重合条件下で接触させて、ブロック共重合体が微粒子表面に結合した複合微粒子を得る工程；
- d) 該ブロック共重合体が微粒子表面に結合した複合微粒子を、架橋反応条件下に供する工程；および

e) 該微粒子のみを溶出しかつ該ブロック共重合体に影響を及ぼさない条件下で、該ブロック共重合体が微粒子表面に結合した複合微粒子と、溶出剤とを接触させて、該微粒子のみを溶出する工程、
を包含する、中空部と該中空部を内包する高密度ポリマーブラシ層とからなる中空微粒子を製造する方法。

[11] 前記工程a)は、

以下の式:

[化78]



(式中、nは3～10の整数であり、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} は独立してC1～C3のアルキル基を表し、 R_{21} および R_{22} は独立してメチル基またはエチル基を表し、Xはハロゲン原子を表す)

を有する化合物と、

シリカ、金属酸化物または金属硫化物の微粒子とを、

該化合物と該微粒子とが反応する条件下で、接触させることによって行われる、請求項10に記載の方法。

[12] 前記架橋性モノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、またはエポキシアルキレン基、アミノアルキレン基、オキセタニルアルキレン基およびシンナモイルアルキレン基からなる群から選択される官能基を有するアクリレートもしくはメタクリレートであり、

前記非架橋性モノマーは、アクリル酸誘導体、メタクリル酸誘導体、スチレン誘導体、酢酸ビニルおよびアクリロニトリルからなる群から選択される、請求項11に記載の方法。

[13] 前記工程d)は、ブロック共重合体が微粒子表面に結合した複合微粒子を、開始剤の存在下または非存在下で、光または熱処理することによって行われる、請求項10

に記載の方法。

- [14] 前記工程d)は、前記架橋性モノマーブロック中の架橋性官能基と反応し得る多官能性化合物を添加することによって行われる、請求項10に記載の方法。
- [15] 前記溶出剤が、フッ化水素の水溶液である、請求項10に記載の方法。

[図1]

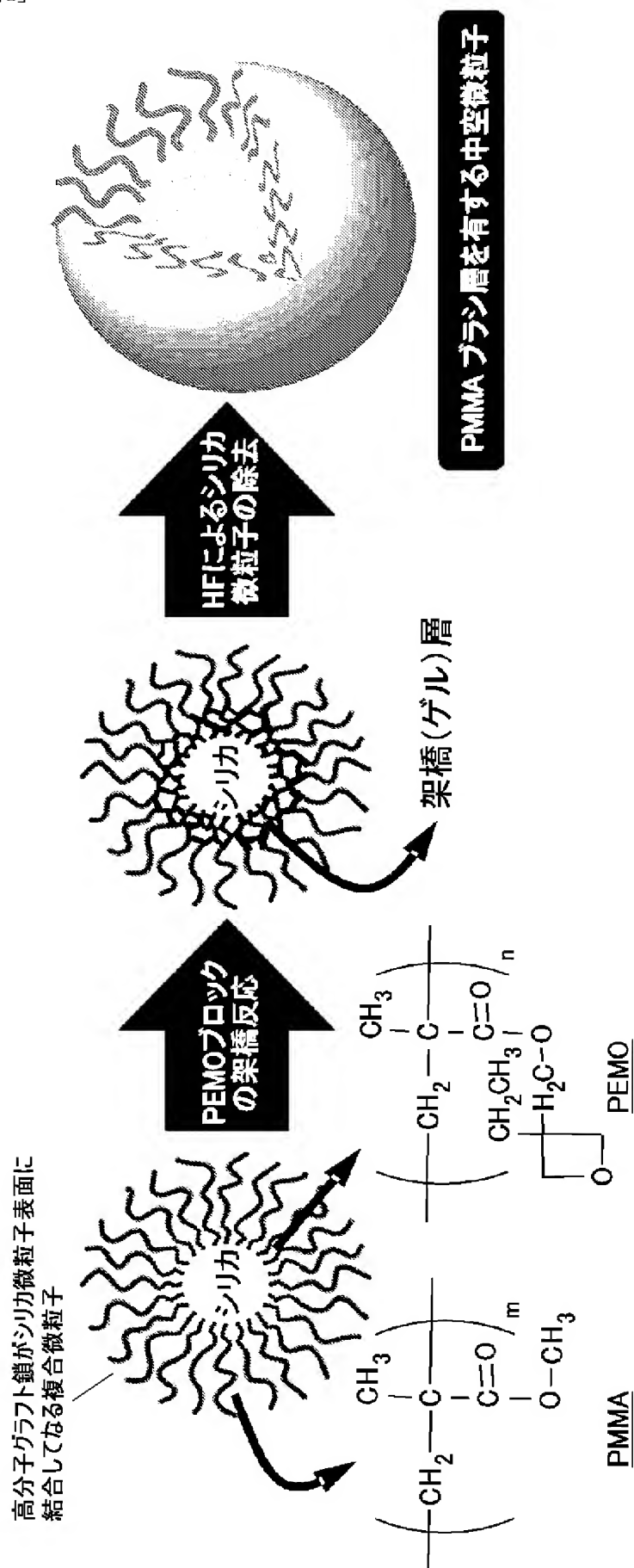
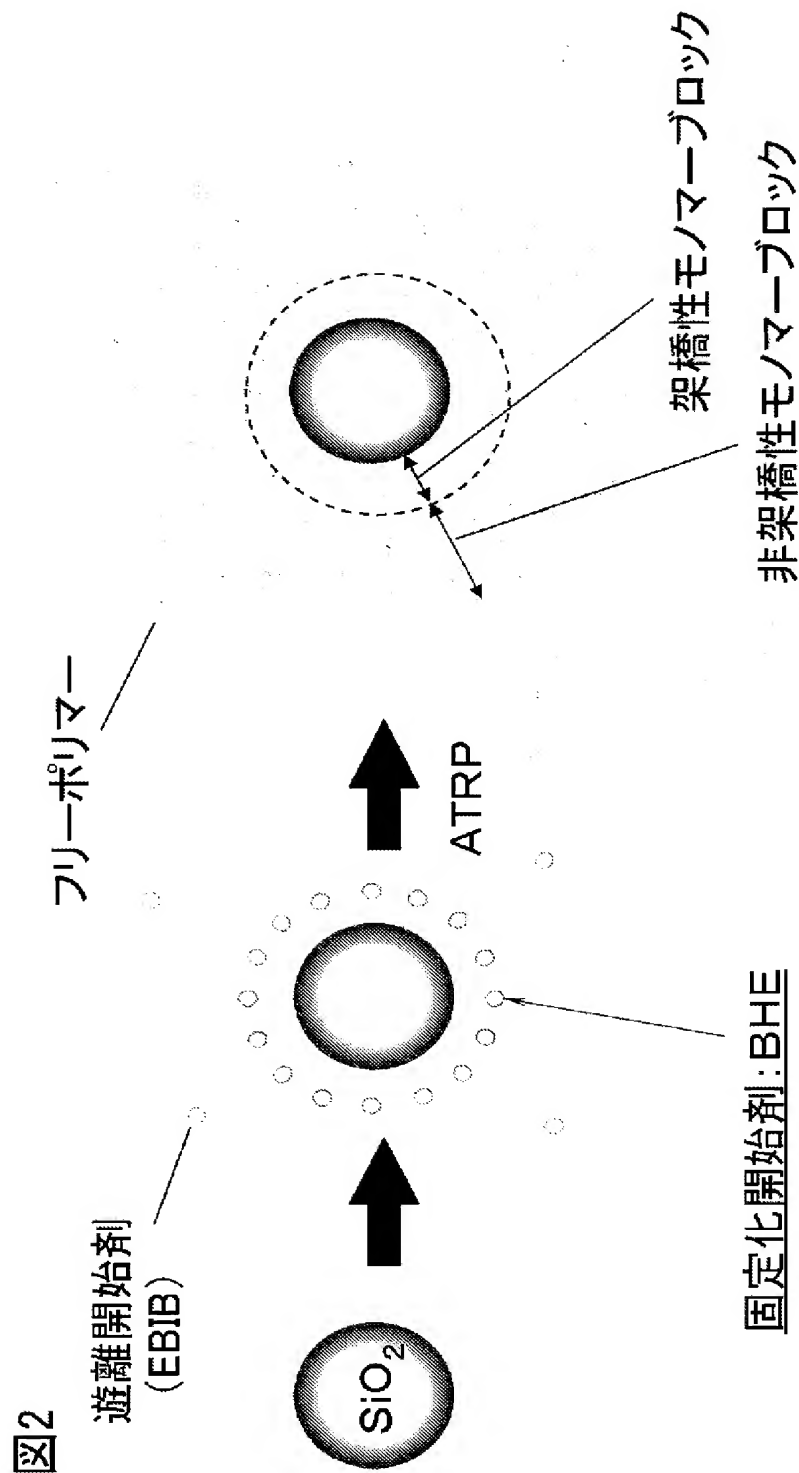
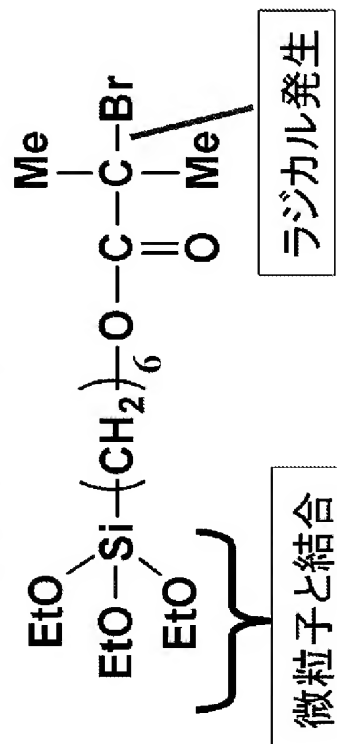


図2



固定化開始剤: BHE

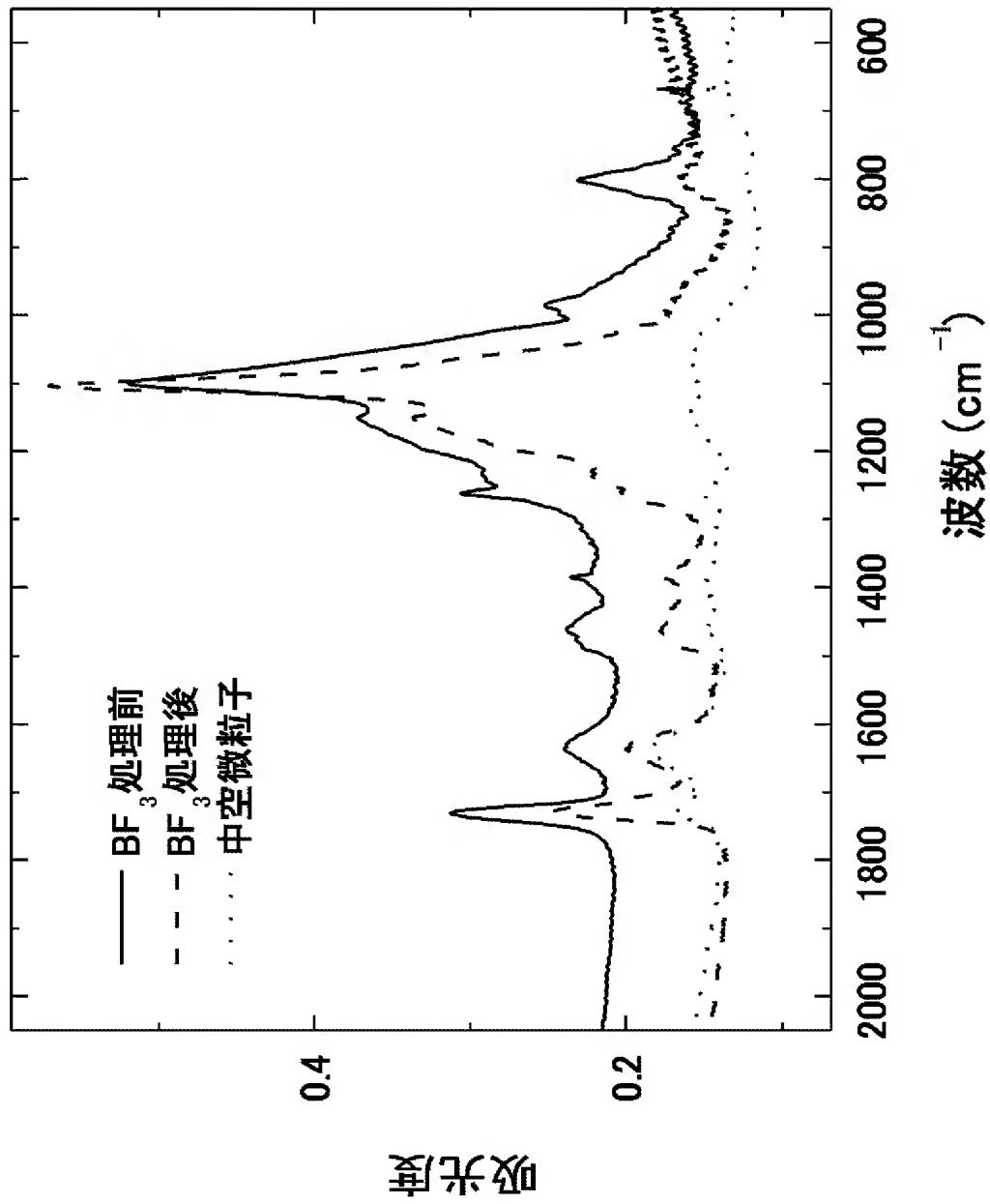


原子移動ラジカル重合(ATRP)法

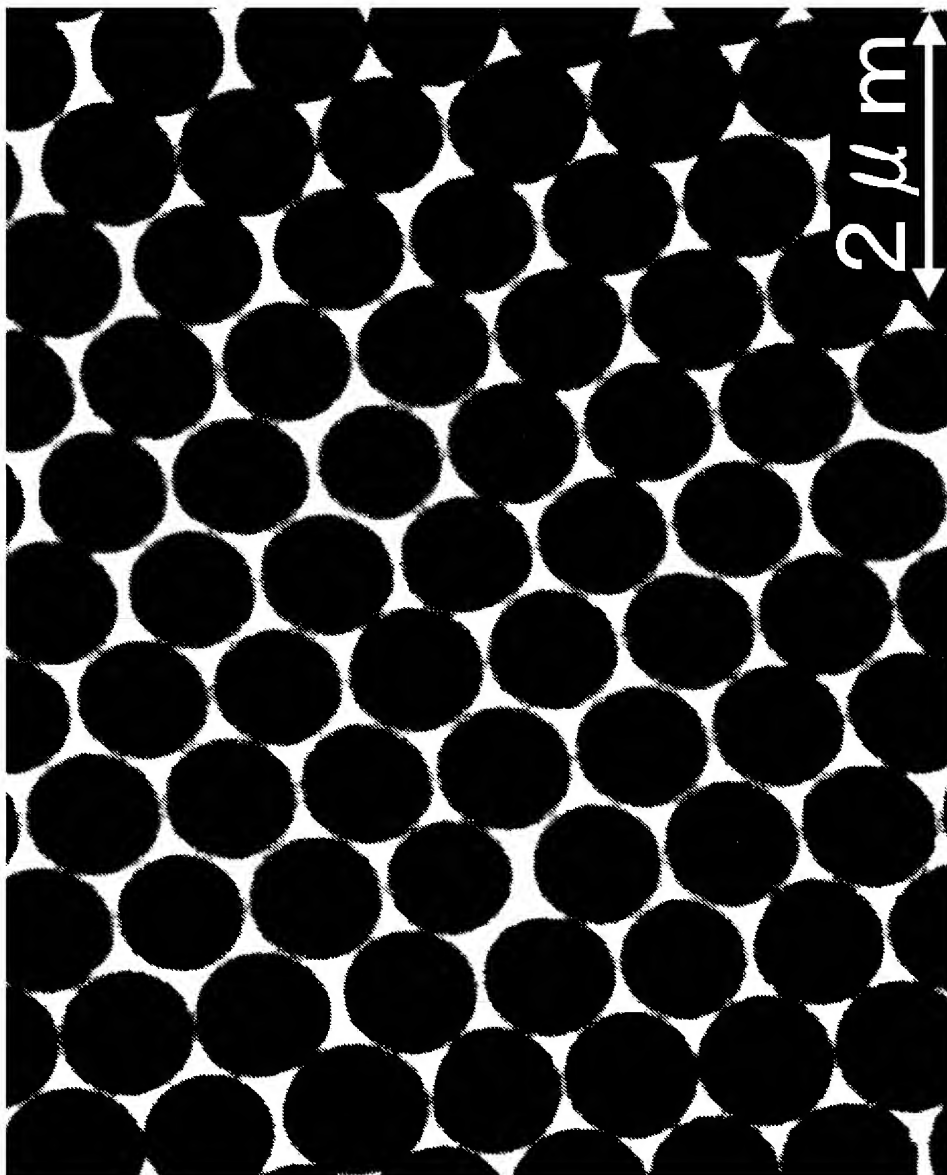


X = Br, Cl L = リガンド M = モノマー

[図4]



[図5]



PCT

紙面による写し(注意 提出用では有りません)

VIII-5-1	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て(規則4.17(v)及び51の2.1(a)(v)) 氏名(姓名)	本国際出願 に関し、 国立大学法人京都大学 K y o t o U n i v e r s i t y は、本国際出願の請求項に記載された対象が以下のよう に開示されたことを申し立てる。
VIII-5-1(i)	開示の種類:	刊行物
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2004年 09月 01日 (01.09.2004)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	第 5 3 回高分子討論会
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	北海道大学 高等教育機能開発総合センター・体育館
VIII-5-1(i)	開示の種類:	その他 研究発表会
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2004年 12月 03日 (03.12.2004)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	京都大学化学研究所 第 1 0 4 回研究発表会
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	京都大学化学研究所共同研究棟
VIII-5-1(v)	本申立ては、次の指定国のためになされたものである。:	すべての指定国

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C08J3/12//C08L101:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C08J3/12-16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JICST FILE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-327641 A (Japan Science and Technology Corp.), 19 November, 2003 (19.11.03), Claim 1 (Family: none)	1-15
A	JP 2002-145971 A (Japan Science and Technology Corp.), 22 May, 2002 (22.05.02), Claim 1 (Family: none)	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 September, 2005 (15.09.05)

Date of mailing of the international search report
04 October, 2005 (04.10.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C08J3/12 // C08L101:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C08J3/12-16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JICSTファイル (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2003-327641 A (科学技術振興事業団) 2003.11.19、【請求項1】 (ファミリーなし)	1-15
A	JP 2002-145971 A (科学技術振興事業団) 2002.05.22、【請求項1】 (ファミリーなし)	1-15

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15.09.2005

国際調査報告の発送日

04.10.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森川 聡

電話番号 03-3581-1101 内線 3457

4 J

9268